

74.207/SZE

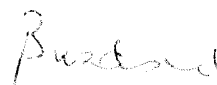
K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlókat alkalmazó eljárások nemi működési zavarok kezelésére

A találmány tárgya gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátló vegyületek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának felhasználása emlősök nemi működési zavarainak kezelésére vagy befolyásolására szolgáló gyógyszer előállítására, mely gyógyszer a szükség szerinti időpontban alkalmazható.

A gyógyszer előnyösen férfiaknál alkalmazható, elsősorban akiknél a nemi működés zavarát a korai ejakuláció jelenti. A hatóanyag például a dapoxetin vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója.



P 0 7 0 2 6 8 7



S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

74.207/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlókat alkalmazó eljárások nemi működési zavarok kezelésére

A találmány emlősök nemi zavarainak, főként a férfiak korai ejakulációjának megelőzésére, kezelésére és befolyásolására szolgáló eljárásokkal foglalkozik, melyek abból állnak, hogy a nemi aktust közvetlenül megelőzően a szervezetbe egy gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlónak (gyorsan ható SSRI) vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának terápiásan aktív mennyiségét juttatjuk.

A normális erekció a hímvesszőben lezajló összerendezett érrendszeri események eredménye, melyet rendszerint idegi hatás vált ki, mely értágulással és a simaizmok elernyedésével jár a hímvesszőben és az azt ellátó artériákban. Az artériákon történő beáramlás a barlangos testek (corpora cavernosa) megnagyobbodását okozza. Ezzel a megnagyobbodással a vénás kiáramlás beszűkül, olyan magas vérnyomást tartva fenn a hímvesszőben, mely normális körülmények között elegendő ahhoz, hogy merevedést okozzon. A hímvessző merevségének létrehozásában és fenntartásában a gát (perineum) izmai is segítenek. A merevedés az idegrendszerben központi is kiváltható szexuális gondolatokkal és képzeletekkel. A csikló merevedési mechanizmusa nőknél lényegében hasonló. A férfiaknál azonban az ejakuláció tipikusan az orgazmussal jár.

Férfiaknál a legáltalánosabb szexuális panasz a korai ejakuláció. Ez a férfiak 30-40 %-át érinti, azaz közel 36 millió férfit. Amerikában [Derogatis, L. R., *Med. Aspects Hum. Sexuality*, 14:1168-76 (1980); Frank, E. és munkatársai, *Engl. J. Med.*, 299:111-115 (1978); Schein, M. és munkatársai, *Fam. Pract. Res. J.*, 7(3):122-134 (1988)]. A korai ejakuláció azt jelenti, hogy a behatolás előtt, alatt vagy röviddel az után folyamatos vagy ismétlődő ejakuláció történik minimális szexuális stimulációra is és még mielőtt az illető azt kívánná. A kívánnál korábban bekövetkező magömlés gyakran elkedvetlenítő hatású, és más nemi zavarokhoz vezethet, ide értve a merevedési zavarokat, a női inorgazmust, a csökkent szexuális vágyat és a nemi averziót [Rust, J. és munkatársai, *Br. J. Psychiat.*, 152:629-631 (1988)]. A viselkedési terápia, például a Semans-féle szünet-manóver, a Masters és Johnson-féle szünet/összeszorítás technika vagy a Kaplan-féle „állj/indíts” módszer alapvetőnek tekintett a korai ejakuláció kezelésénél [Seftel, A. D., Altohob, S. E. „Premature ejaculation”, *Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction*; szerkesztette Mulcahy, J. J. New York, USA, Igaku-Shoin, (1977) 11. fejezet, 196-203 oldal]. Noha ezek a technikák ártalmatlanok, rendszerint fájdalommentesek és az esetek 60-95 %-ában sikeresek [Seftel, Hawton, K. és munkatársai, *Behav. Res. Ther.*, 24:377 (1986)], a partner együttműködését igénylik, és a javulás rövid hatású [Bancroft, J. és Coles, L., *Brit. Med. J.*, 1:1575 (1976); De Amicus, L. A. és munkatársai, *Arch. Sex. Behav.*, 14:467 (1985)].

A korai ejakulációnak ritkán van fizikális oka, de a prosztatagyulladás vagy idegrendszeri zavarok közreműködhetnek. A kezelés igénybe vehet bizonyos szerotonin-újrafelvételt gátló inhibitorokat, például fluoxetin, paroxetint vagy szertralint [Merck Manual of Medical Information, 421-422. oldal, Merck kiadás, Merck Research Laboratories (1997); 5 597 826 számú (szertralin), 5 276 042 számú (paroxetin) és

5 151 448 számú (fluoxetin) amerikai egyesült államokbeli szabadalom]. Noha az ejakulációs latenciát pszichológiai és/vagy kognitív mechanizmusok szabályozzák, ebben szomatikus tényezők is részt vesznek [Althof, S. E., Psychiatr. Clin. N. Amer., 18(1):85-94 (1995); Rowland, D. L. és munkatársai, J. Sex. Marital. Ther., 19:189 (1993)]. Az ejakuláció részben a hímvessző érző idegvégződéseinek által stimulált idegi reflexen keresztül indukálódik, és végül a sima és harántcsíkolt izmok összehúzódását okozza, ami magömlést eredményez. Segraves feltételezi, hogy a fokozódott szerotoninerget aktivitás kapcsolatba hozható az orgazmus gátlásával [Arch. Gen. Psychiatry, 46:275-284 (1989)], és leírja, hogy az ejakulációnál - úgy tűnik - az α_1 -receptor aktiválódása játszik szabályzó szerepet, a perifériális szinten feltehetően a kolinerg rostokkal.

A szerotonin rendszer az ejakulációnál az agy és a gerincagy szintjén játszhat szerepet.

Néhány pszichiátriai hatóanyagról leírták, hogy mellékhatásként gátolja az ejakulációt. Így orális farmakoterápiaként a korai ejakuláció kezelésére, a viselkedési terápia alternatívájaként tanulmányozták a triciklusos antidepresszánsok vagy a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló bizonyos hatóanyagok alkalmazását [például: Merck Manual of Medical Information, 421-422. oldal, Merck Research Laboratories (1997)]. A nyílt-cimkéjű (open-label) és kontrollált vizsgálatok leírják, hogy ezek a vegyületek mellékhatások nélkül, hatékonyan növelik a korai ejakulációra panaszkodó betegeknél az intravaginális ejakuláció latenciáját.

Például az 5 672 612 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom amorf paroxetin-hidroklorid/etanol készítményt használ a korai ejakuláció kezelésére. Amint ebben a szabadalomban olvashatjuk, számos tanulmány, cikk beszámol az antidep-

resszánsokkal tipikusan kapcsolatos szexuális rendellenességekről, beleértve az ejakuláció elhúzódását vagy teljes elmaradását [például: Depression, 2:233-240, (1994/1995); J. Clin. Psychiatry, 54:209-212 (1993); J. Clin Psychopharmacol., 3:76-79 (1983)]. Az SSRI (szerotonin-újrafelvételét szelektíven gátló inhibitor) antidepresszánsok biztonságos kezelési lehetőségnek tűnnek, különösen abban az esetben, ha a beteg nem részesül pszichológiai kezelésen, de más szorongás elleni hatóanyagok, például a klór-diazepoxid (Librium®) és a diazepam (Valium®) nem alkalmasak a korai ejakuláció kezelésére [például: Clin. Neuropharmacology, 20(5):466-471 (1997), fluoxetinnel való kezelés; Clin. Neuropharmacology, 20(3):210-214, mianszerin az SSRI-k által indukált szexuális rendellenességek kezelésére].

Az 5 157 448 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom a korai ejakuláció kezelésére a fluoxetin krónikus alkalmazását írja le, amit előnyösen orálisan juttatnak a szervezetbe napi 5-80 mg, előnyösen napi 20 mg dózisként. A készítményt legalább 3 hónapon át, de előnyösen 6 hónapon keresztül adagolják. Bizonyos esetekben a fluoxetint krónikusan addig alkalmazzák, amíg a beteg szexuálisan aktív.

Az 5 276 042 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom paroxetint alkalmaz, előnyösen orálisan napi 3-30 mg, előnyösen 10 mg dózis felhasználásával. A készítményt legalább 3 hónapon át, de előnyösen 6 hónapon keresztül adagolják. Bizonyos esetekben a paroxetint krónikusan addig alkalmazzák, amíg a beteg szexuálisan aktív.

Az 5 597 826 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom a szertralin és a szerotonin-1 (5-HT₁) receptoragonista vagy antagonistá alkalmazását tárgyalja. Ezeket a készítményeket széleskörű listán felsorolt betegségek kezelésére vagy megelő-

zésére használják, beleértve a nemi zavarokat, például a korai ejakulációt. Ezeket a készítményeket naponta alkalmazzák, például napi 1-4 adagban.

McMahon leírja, hogy 37 korai ejakulációra panaszkodó potens férfit orálisan 50 mg szertralinnal és placebóval kezelt randomizált, kontrollált, egyetlen vakos, keresztződő kísérleti vizsgálataiban. 29 betegnél krónikus, nyílt címkéjű („open label”) kezelést végzett, és az ejakuláció látenciáját a kezelés előtti szinthez képest sikerült megnövelnie [McMahon, J. Urology, 156(6):1935-1938 (1998)]. McMahon tehát arra a következtetésre jutott, hogy 1-2 hét után a szertralinnal alkalmazható és jól tolerált orális kezelés végezhető, mely több páciensnél a krónikus kezelés utáni néhány hónapon át fenntartotta a kontrollt.

Az 5 770 606 és az 5 624 677 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak a pszichogén impotencia vagy erekciós zavarok kezelésére apormorfint használnak. Az apormorfint nyelv alatti felszívódással juttatják be, a plazmában a koncentrációját nem több, mint 5,5 ng/ml szinten tartva. A kezelésnek kedvezőtlen mellékhatásait nem tapasztalták.

A szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló bizonyos inhibitorok alkalmazását különféle indikációknál írták már le. Az 5 135 947 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom az 1-fenil-3-naftalinil-propánaminokkal és alkalmazási eljárásaikkal foglalkozik, különféle olyan betegségek kezelésére használva azokat, melyek az emlősöknél a szerotonin neurotranszmissziójának csökkent voltával kapcsolatosak, ide értve az elhízást, depressziót, alkoholizmust, fájdalmat, emlékezetvesztést, szorongást, dohányzást és hasonlókat.

A fent tárgyalt irodalom a korai ejakulációnak a kezelésénél főként a hatóanyagok krónikus alkalmazására koncentrál, és nem foglalkozik a hatóanyagoknak a szükséglet időpontjában történő alkalmazásával. Amint fentebb említettük, a korai

ejakuláció kezelésére alkalmazhatók egyes szelektív szerotonin-újrafelvételt gátló inhibitorok, mint amilyen a fluoxetin, a paroxetin vagy a szertralin. Az említett hatóanyagokkal késleltethető az ejakuláció. Az ilyen típusú hatóanyagok a szervezetben lévő szerotonin mennyiségének növelésével hatnak, és naponta adhatók [Merck Manual of Medical Information, 421-422. oldal, Merck Research Laboratories (1997)].

Paick és munkatársai újabban szertralin tablettákkal végzett önterápiát írtak le, melyben a krónikusan alkalmazott kezelést követő, a közösülés napján közvetlenül használt kezelést tanulmányozták [Paick, J. S. és munkatársai, J. Urology, 159(S5)241 (1998, június)]. A vizsgálatokat 6 héten keresztül 24 férfival végezték. A páciensek 2 héten át 50 mg-os dózisokat kaptak, ezt követte az 50 vagy 100 mg szerotoninnal végzett önterápia, mely dózisokat a szükséglet szerint délután 5 órakor vették be a férfiak. A szerzők megállapították, hogy ez a terápia olyan vonzó lehet, mint az öninjektálási mód az erekciós rendellenességek kezelésénél.

McMahon és Touma 26 korai ejakulációban szenvedő betegnél kimutatták, hogy a szükséges időpont szerint (prn.) dozirozással, azaz a közösülés előtt 3-4 órával a bejuttatott 20 mg-os paroxetin tabletta a négyhetes kezelés második hetétől statisztikusan szignifikáns módon növelte az ejakulációs látenciát. Az első héten ez a hatás nem volt tapasztalható, jelezve, hogy a paroxetinnek 1-2 hetes „bevezető dózisa” van szükség. A közösülés gyakorisága lényegesen csak a prn. paroxetin terápia 3 hete után nőtt meg [J. Urol., 161:1826-1839 (1999)].

Egy ezt követő cikkükben McMahon és Touma [International J. Impotence Research, 11:241-246 (1999)] leírják, hogy a 20 mg-os prn. paroxetin kezelés a betegeknek csak 42 %-ánál javított az ejakulációs látencián, és a statisztikusan szignifikáns növekedés csak a kezelés 4. hete után volt tapasztalható, ismételten jelezve a

paroxetin „bevezető dózisának” szükségességét. Továbbá, a betegek 37 %-ánál, akiknél az ejakulációs látencia kezdeti javulása mutatkozott a paroxetin folyamatos dozированияánál, a prn. dozированияra való áttérés után a paroxetin jótékony hatása elmaradt.

A korai ejakuláció megfelelő kezelése nemcsak azt jelenti, hogy gátoljuk a korai ejakulációt, hanem azt is, hogy a páciens fokozott kontroll alatt tarthatja az ejakuláció időpontját is. A korai ejakuláció kezelésére vonatkozó, rendelkezésre álló lehetőségek általában megkívánják a napi dozированияtól, hogy megfelelő plazmaszintet tartsunk fenn. A szokásos SSRI-k és a rokon vegyületek napi vagy krónikus alkalmazása ezeknél a terápiáknál hátrányos hatásokat eredményezhet az ilyen vegyületek magas vagy folyamatos dozированияából adódóan. Továbbá, a szokásos SSRI-k krónikus vagy napi alkalmazása megterhelő igényt jelent a páciens számára. Egy további nehézség, amit a páciensnek figyelembe kell vennie, a dozирования idejétől a szexuális aktus kezdetéig eltelt időtartam. Továbbá, ugyancsak hátrány, hogy a hatóanyag egyszeri vagy kezdeti alkalmazásánál a beteg nem tapasztal javulást. Igény van tehát arra, hogy a szexuális működési zavarok kezelésére alkalmas vegyületet és eljárást találjunk, különösen olyat, mely lehetőséget nyújt az ejakuláció időzítésének fokozott szabályozhatóságára. Közelebbről, igény van a szexuális működési zavarok megelőzésére, kezelésére és befolyásolására szolgáló jótékony terápiás hatások elérésére, oly módon, hogy a jelenleg alkalmazott eljárások hátrányos hatásai csökkenjenek vagy megszűnjenek. Szükség van arra, hogy a maximális terápiás hatást megfelelő időkereten belül következetesen érjük el, azaz a hatóanyag bevitelét követő 4 órában, hogy lehetősége legyen a páciensnek az egyszeri vagy első dózis után is a gyógykezelést a közösülés időpontjával koordinálni.

A találmány olyan módszerekkel és vegyületekkel szolgál, melyek pro re nata („prn.”), azaz szükség szerinti időpontban alkalmazhatók a nemi működési zavarok megelőzésére, kezelésére vagy befolyásolására. Elméleti megállapítások igénye nélkül, azt mondhatjuk, hogy a találmány szerinti módszerek és vegyületek az alábbiak legalább egyikének végrehajtásán keresztül szolgálnak gyógymódként: a monoaminok hatásának fokozódása emlősökben; a szerotonin mennyiségének növekedése emlősökben; vagy a szerotonin idegvégződéseknél történő újrafelvételének gátlása vagy megszüntetése emlősöknél. A prn. dozizálásnál csökkennek és/vagy nem jelentkeznek a krónikus terápiával együttjáró hátrányos hatások. A nemi működési zavarok megelőzésére, kezelésére vagy befolyásolására szolgáló eljárások tehát abból állnak, hogy a kezelést igénylő páciensnél a hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét közvetlenül a nemi aktus szándékolt időpontja előtti 12 órás időtartam alatt alkalmazzuk. Előnyös a hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét a nemi aktus szándékolt időpontja előtt 10 óra, még előnyösebben 8 óra, legelőnyösebben 4 óra és az aktust közvetlenül megelőző időpont közötti időtartam alatt alkalmazni. A hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét a kezelést igénylő páciensnél közvetlenül a nemi aktus szándékolt időpontját megelőzően is alkalmazhatjuk. Ezek szerint, a jelen találmány szerinti eljárás nem igényli a hatóanyag krónikus vagy naponkénti alkalmazását.

A páciens tipikusan egy emlős, például kutya, ló, patkány, egér, de legelőnyösebben az ember. A találmány előnyös megvalósítási módjánál az ember a szexuális működési zavar által - mint amilyen a korai ejakuláció - veszélyeztetett vagy attól szenvedő férfi.

A jelen találmány egyik megvalósítási módja, a kezelésre szoruló emlős szexuális működési zavarának kezelésére vagy befolyásolására szolgáló eljárás, ami abból áll, hogy az emlős szervezetébe egy gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvétel in-

hibitornak terápiásan hatásos mennyiségét közvetlenül a szükség szerinti időben juttatjuk be.

Gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitor például a dapoxetin vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója. A dapoxetin vagy kémiai nevén (S)-(+)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánamin vagy (S)-(+)-N,N-dimetil- α -[2-(1-naftalinil-oxi)-etil-benzolmetánamin az (I) képlettel ábrázolható. A szakember előtt nyilvánvaló, hogy a jelen találmány eljárása szerint a gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitort, például a dapoxetint alkalmazhatjuk szabad bázis vagy gyógyászati szempontból alkalmazható só, például hidroklorid alakjában.

Az említett működési zavar kezelésére, megelőzésére és/vagy befolyásolására szolgáló előnyös megvalósítási mód egységnyi dózisformát alkalmaz, ami a dapoxetint vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóját tartalmazza. A dapoxetinnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának alkalmazása történhet további terápiás hatóanyag kíséretében is. Ilyen hatóanyag lehet például egy, a szexuális rendellenesség, például korai ejakuláció kezelésére, megelőzésére vagy befolyásolására szokásosan használt SSRI („selective serotonin reuptake inhibitor”, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitor). A találmány dapoxetint alkalmazó eljárás nyújt a szexuális működési zavar és tüneteinek kezelésére, megelőzésére és/vagy befolyásolására. A találmány előnyösen magába foglalja a dapoxetint vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóját tartalmazó, egységnyi dózisalakat alkalmazó, az említett rendellenességek kezelésére, megelőzésére és/vagy befolyásolására szolgáló eljárást. Nyilvánvaló azonban, hogy a találmány szerinti készítmények önálló alkalmazása további terápiás ágensek, például más SSRI-k kombinált felhasználásával is megtörténhet. Az

itt leírt eljárásokról és készítményekről úgy véljük, különb és javítottabb terápiát nyújtanak a tudomány mai állása szerinti eljárásoknál és készítményeknél, ideértve a dapoxetin vagy gyógyászatilag alkalmazható sója nélkül használt paroxetint, fluoxetint, venlafaxint, fluvoxamint vagy szertralint.

A jelen találmány továbbá eljárást nyújt az emlősök szexuális rendellenességének kezelésére vagy befolyásolására, ami abból áll, hogy az adott szükség időpontjában egy gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitornak terápiásan hatásos mennyiségét juttatjuk az emlős szervezetébe.

A jelen találmány a gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitor hatásos mennyiségének a nemi tevékenységhez viszonyított időzítését nagyobb flexibilitással teszi lehetővé, és így a dozizálás javított időrendjét biztosítja.

A jelen találmány egy további váratlan előnye, hogy a prn. adagolt dapoxetinnel az ejakulációs látencia javulása már az első vagy egyetlen dózis után megtörténik, ellentétben a nem-gyorsan ható SSRI-k, például a paroxetin, fluoxetin és szertralin prn. vagy folyamatos dozizálásával.

A jelen találmány ugyancsak javítja a prn. dozizozott SSRI-k, előnyösen a dapoxetin alkalmazásának lehetőségét a korai ejakulációban (PE) szenvedő betegek teljes skálájának kezelésére, ide értve azokat, akik állapotukat maguk „súlyosnak” (13a és 13b táblázat) vagy „mérsékeltnek” (14a és 14b táblázat) tekintik, azokat a betegeket, akiknél az ejakulációs látencia alapvonalis értéke egy percnél alacsonyabb (10a és 10b táblázat) vagy két percnél alacsonyabb (11a és 11b táblázat). A dapoxetin ugyancsak növeli az ejakuláció látenciáját azoknál a pácienseknél, akiknél a látencia alapvonalis értéke egy percnél nagyobb vagy azzal egyenlő (16a és 16b táblázat) vagy akiknél két percnél nagyobb vagy azzal egyenlő (15a és 15b táblázat). Ez utóbbi adatok azt jelentik, hogy a gyorsan ható SSRI alkalmazása azoknál a férfiaknál is jótékony hatá-

sú, akik nem panaszkodnak korai ejakulációra, de meg kívánják nyújtani az ejakulációig eltelt időt.

A jelen találmány által nyújtott további előny, hogy a hatóanyag rövid felezési ideje lehetővé teszi a gyorsan ható SSRI terápiásan hatékony dózisának napi alkalmazását anélkül, hogy a vegyület felhalmozódna a szervezetben. Rövid felezési idejű, gyorsan ható SSRI például a dapoxetin.

Az 1. ábra azt mutatja, hogy 20 önkéntesnél a plazmában mért gyorsan megjelenő koncentrációcsúcs elérése után gyors metabolizmus történik (azaz rövid a felezési idő). A napi dozizálás 14. napján a nulla időben a páciensek 40 mg dapoxetint vettek be.

A 2. ábra az ejakulációs látencia percekben kifejezett változását mutatja a placebo, a 40 mg és a 20 mg dapoxetin adagolása után eltelt idő függvényében.

A jelen találmány a teljes terápiában javulást mutat a szexuális rendellenességek kezelésére jelenleg rendelkezésre álló módszerekhez viszonyítva.

A találmány további tárgyát képezi egy gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlónak a felhasználása szexuális működési zavarok kezelésére vagy befolyásolására szolgáló, a szükség szerinti időben alkalmazható gyógyszer elkészítéséhez.

A találmány további tárgyát képezi egy gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlónak a felhasználása szexuális működési zavarok szükség szerinti időben alkalmazandó kezelésénél vagy befolyásolásánál.

A jelen találmány továbbá olyan gyógyszeripari cikket nyújt, mely a csomagolóanyagból és a nevezett csomagolóanyagban lévő farmakológiai hatóanyagból áll, ahol a nevezett farmakológiai hatóanyag hatásos a férfiak korai ejakulációjának kezelésénél, és ahol a nevezett csomagolóanyag olyan címkét hordoz, mely feltünteti, hogy a

nevezett farmakológiai hatóanyag felhasználható férfiak korai ejakulációjának kezelésére, és ahol a nevezett farmakológiai hatóanyag egy gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitor vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sója.

A találmány eljárásokat tartalmaz emlősök szexuális zavarainak megelőzésére, kezelésére vagy befolyásolására, a kezelésre szoruló emlős szervezetébe a szükség szerinti időben egy gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitornak vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának terápiásan hatásos mennyiségét juttatva. A gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitort azzal a céllal adjuk az emlősnek, hogy - például - a monoaminok hatását fokozzuk, a szerotonin hatásait növeljük és/vagy a szerotonin idegvégződéseknél történő újrafelvételét gátoljuk vagy elkerüljük. Közelebbről, a találmány azokkal a vegyületekkel és egy gyorsan ható szelektív szerotonin-újrالفelvétel inhibitornak vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának terápiásan hatásos mennyiségét a szükség szerinti időben alkalmazó eljárásokkal foglalkozik, melyeket a terápiát igénylő embernél a szexuális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy befolyásolására használunk. A jelen találmány gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló alkalmas inhibitora a dapoxetin. A találmány tárgyait az alábbiakban részletesebben tárgyaljuk. A tárgyalás világosabbá tétele érdekében a gyorsan ható szelektív szerotonin-újrالفelvétel inhibitor találmány szerinti alkalmazásának szemléltetésére példaként a dapoxetint használjuk. A jelen találmány magába foglalja azokat a gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitorokat is, melyek rövid hatású szelektív szerotonin-újrالفvételt gátló inhibitorok.

A jelen találmány magába foglalja a dapoxetin alkalmazását, különösen (a) a (+)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánaminét és gyógyászatilag alkalmazható sóját; (b) az (S)-(+)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánaminét (dapoxetin)



vagy gyógyászatilag alkalmazható sójáét és (c) az (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánaminét vagy gyógyászatilag alkalmazható sójáét, valamint valamennyi aktív metabolitjukét. Az aktív metabolitok közé tartozik főként a mono-dezmetil-dapoxetin és a di-dezmetil-dapoxetin; nem korlátozva csak a felsoroltakra. Általában ezeknek az alternatív formáknak csak egyikét alkalmazzuk, de használhatunk egynél többet is változó mennyiségben.

Az Me, Et, Pr, EtOAc, THF és DMF rövidítések metil-, etil-, propilcsoportot, etil-ace-tátot, tetrahidrofuránt, illetve dimetil-formamidot jelentenek.

A „nemi tevékenység”, „szexuális aktivitás” kifejezés olyan nemi izgalmi állapotot jelent, ahol a páciensnek kívánalma a szexuális működési zavarok, például a korai ejakuláció elkerülése. Szexuális aktivitás például a közösülés, a maszturbáció és hasonló, előnyösen a nemi közösülés.

A „nemi izgalmi állapot” kifejezésen a nemiszerv vérbőségét értjük. Nemiszerv például a hímvessző (penis) és a csikló (clitoris).

A „vérbőség” kifejezésen azt értjük, hogy a nemiszerv irányába megnő a vérnyomás.

A „közösülés” kifejezést személyek közötti olyan fizikai ingerlésre értjük, melyben legalább egyik személy ivarszerve részt vesz, például bevezetéssel.

A „bevezetés” kifejezésen itt a hímvesszőnek egy nyílásba való behelyezését vagy a behelyezés periódusát értjük. A nyílásra példa a hüvely (vagina).

A „gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvétel inhibitor” kifejezést olyan farmakokinetikai profillal rendelkező hatóanyagra értjük, ahol a T_{max} következetesen rövidebb 4 óránál. További megvalósítási alternatíváknál a „gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvétel inhibitor” kifejezést azokra a hatóanyagokra használjuk, melyek



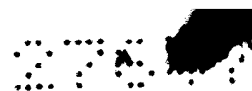
T_{\max} értéke következetesen rövidebb 3 óránál vagy 2 óránál. A gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibítorra példa a dapoxetin.

A „rövid hatású szelektív szerotonin-újrafelvétel inhibitor” kifejezést itt azokra a hatóanyagokra használjuk, melyek farmakokinetikai profiljában a $T_{1/2}$ értéke 20 óránál kisebb. További megvalósítási alternatíváknál a „rövid hatású szelektív szerotonin-újrafelvétel inhibitor” kifejezést azokra a hatóanyagokra használjuk, melyek $T_{1/2}$ értéke 13 óránál vagy 7 óránál kevesebb.

A „racém” kifejezést az (R) és (S) enantiomereknek arra a keverékére használjuk, ahol az (R) és (S) enantiomerek körülbelül 1:1 arányban szerepelnek.

Az „(R) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezést arra az esetre használjuk, amikor a vegyület lényegesen nagyobb arányban tartalmaz dapoxetint az (R) sztereoizomerjéhez viszonyítva. A jelen találmány előnyös megvalósítási módjánál a vegyület legalább 90 tömeg%-ban tartalmaz dapoxetint és kb. 10 vagy kevesebb tömeg%-ban az (R) sztereoizomerjét. A jelen találmány még előnyösebb megvalósítási módjánál az „(R) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezés arra a vegyületre utal, mely legalább 95 tömeg%-ban tartalmaz dapoxetint és kb. 5 vagy kevesebb tömeg%-ban az (R) sztereoizomerjét. A jelen találmány legelőnyösebb megvalósítási módjánál az „(R) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület legalább 99 tömeg%-ban tartalmaz dapoxetint és kb. 1 vagy kevesebb tömeg%-ban az (R) sztereoizomerjét. Kiemelten a legelőnyösebb a jelen találmánynak az a megvalósítási módja, ahol az „(R) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület közel 100 tömeg%-ban dapoxetint tartalmaz.

Az „(S) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezés például azt jelenti, hogy a vegyület lényegesen nagyobb arányban tartalmaz (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánamint, mint az (S) sztereoizomerjét. A jelen találmány előnyös



megvalósítási módjánál a vegyület legalább 90 tömeg%-ban tartalmaz (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánamint és kb. 10 vagy kevesebb tömeg%-ban az (S) sztereoizomerjét. A találmány még előnyösebb megvalósítási módjánál az „(S) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezés itt azt jelenti, hogy a vegyület legalább 95 tömeg%-ban tartalmaz (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánamint és 5 vagy kevesebb tömeg%-ban az (S) sztereoizomerjét. A legelőnyösebb megvalósítási módnál az „(S) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezés itt azt jelenti, hogy a vegyület legalább 99 tömeg%-ban tartalmaz (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánamint és kb. 1 vagy az alatti tömeg%-ban az (S) sztereoizomerjét. A kiemelkedően legelőnyösebb megvalósítási módnál az „(S) sztereoizomerjétől lényegében mentes” kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület közel 100 tömeg%-ban (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánaminból áll.

A dapoxetin és gyógyászatilag alkalmazható sói a szakember számára ismert eljárásokkal könnyen előállíthatók. Lásd például a referenciaként itt beépített, 5 135 947 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmat (kibocsátva 1992. augusztus 4-én). A dapoxetin különféle köztesanyagának az előállítását a referenciaként itt beépített, 5 292 962 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom tárgyalja.

A jelen találmány egyik megvalósítási módjánál a gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitort vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját a monoaminok vagy a szerotonin hatását növelő vagy erősítő vegyülettel kombinálva használhatjuk. A monoamin hatását növelő előnyös hatóanyag lehet az amitriptilin (ELAVILTM és VANATRIPTM), az amitriptilin és klórdiazepoxid (LIMBITROLTM), az amitriptilin és perfenazin (ETRAFONTM és TRIAVILTM), amoxapin (ASENDINTM), klomipramin (ANAFRANILTM), citaloprám (CELEXATM), dapoxetin, deziprapin (NORPRAMINTM és PERTROFRANETM), doxepin (ADAPINTM, SINEQUANTM, XEPINTM

és ZONALONTM), duloxetin, fluoxetin (PROZACTM), fluvoxamin (LUVOXTM), imipramin (JANIMINETM, TOFRANILTM és TOFRANIL-PMTM), izokarboxazid (MARPLANTM), mirtazapin (REMERONTM), nortriptilin (PAMELORTM), paroxetin (PAXILTM), fenelzin (NARDILTM), protriptilin (VIVACTILTM), refazodon (SERZONETM), selegilin (ALZENETM, CARBEX, DEPRENYLTM és ELDEPRYLTM), szertralin (ZOLOFTTM), tranilcipromin (PARNATETM), trazadon (DESYRELTM), trimipramin (SURMONTILTM) és venlafaxin (EFFEXORTM) - nem korlátozva csak a felsoroltakra.

Valamennyi megvalósítási módnál nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek különálló alkalmazása más terápiás ágensekkel kombinálva is alkalmazható, például egy vagy több olyan hatóanyaggal, amivel egy második, eltérő szexuális rendellenességet kezelünk (például yohimbin).

A márkanevekben a fentiekben megnevezett vegyületek általában kereskedelmi forgalomból beszerezhetők. A többi vegyületet a szakember könnyen előállíthatja. Például a szakterületen jártas könnyen szintetizálhatja a dapoxetint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, valamint a metabolitjait, optikailag tiszta sztereoizomerjeit, ezek sóit, melyek felhasználhatók a jelen találmány szerinti vegyületeknél s eljárásoknál. Erre kitanítást találunk például az 5 135 947 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban és Wheeler W. J. és munkatársai cikkében, „A Chiral Synthesis of Dapoxetine Hydrochloride, a Serotonin Re-uptake Inhibitor, and its ¹⁴C Isotopomer”, J. Labeled Compounds Radiopharmaceuticals, 31(4):305-315 (1992).

A „készítmény(ek)”, „hatóanyag(ok)” és „vegyület(ek)” kifejezéseket itt olyan értelemben használjuk, hogy mindegyik magába foglalja (a) a monoaminok hatását fokozó készítmény(eke)t; (b) az emlős szervezetében a szerotonin mennyiségét növelő készítmény(eke)t; (c) azokat a készítményeket, melyek az emlős idegvégződésénél történő szerotonin-újrafelvételt gátolják vagy megszüntetik; (d) a szerotonin újrafelvé-

telét szelektíven gátló inhibitorokat és mindezek gyógyászatilag alkalmazható sóit. A „készítmény(ek)”, „hatóanyag(ok)” és „vegyület(ek)” fogalmába beletartoznak a fent nevezett vegyület(ek) optikailag tiszta izomerjei és azok gyógyászatilag alkalmazható sói, az aktív metabolitjaik bármelyike vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sói is.

A „további terápiás hatóanyag” kifejezésen azokat a vegyületeket értjük, melyek szintén felhasználhatók a nemi rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy befolyásolására. Így például a jelen találmány szerint alkalmazott vegyületek kíséretében az erekciós zavarok terápiájához használhatjuk a yohimbint vagy a nitrogén-oxidot. „További terápiás hatóanyag”-ként használhatók még például az eikozanoidok, mint amilyen az alprostadil, a foszfodiészteráz-inhibitorok, mint amilyen a szildenafil-citrát (VIAGRA®) és az IC 351; nem korlátozva csak a felsoroltakra.

A „gyógyászatilag alkalmazható só” kifejezést az itt tárgyalt vegyületeknek azokra a sóira értjük, melyek az élő szervezetre lényegében nem toxikusak. Tipikus gyógyászatilag alkalmazható sók azok, melyeket a találmány szerinti vegyületeknek gyógyászatilag alkalmazható ásványi vagy szerves savakkal való reagáltatásával állítunk elő. Ezeket a sókat savaddíciós sóknak nevezzük. A gyógyászatilag alkalmazható sók közé tartozó vegyületek T_{\max} értéke kevesebb, mint 4 óra.

A savaddíciós sók képzésére általánosan használt savak lehetnek szervetlenek, mint amilyen a sósav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, kénsav, foszforsav és hasonló; szerves savak, mint például a p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-fenilszulfonsav, szénsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav és hasonló. Gyógyászatilag alkalmazható só például a szulfát, piroszulfát, hidrogén-szulfát, szulfít, hidrogén-szulfít, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát,

formiát, hidroklorid, dihidroklorid, izobutirát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftalát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, α -hidroxibutirát, glikolát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát és hasonlóak. Előnyös savaddíciós sók az ásványi savakkal képzettek közül a sósavval és a bróm-hidrogénsavval, a szerves savval képzettek közül a maleinsavval és a metánszulfonsavval képzettek.

Hangsúlyozandó, hogy a találmány által használt sók bármelyikénél az ellenion milyensége nem játszik döntő szerepet mindaddig, amíg a só maga gyógyászatiilag alkalmazható, és az ellenion nem ad nemkívánt tulajdonságokat a só egészének. Az is nyilvánvaló, hogy a fenti sók lehetnek hidrát alakjában vagy lényegében vízmentes állapotban.

A vegyületeket a jelen találmány szerinti eljárásokban alkalmazhatjuk megfelelő közeganyagok vagy vivőanyagok kíséretében, mint amilyenek a keményítők, cukrok, mikrokristályos cellulóz, hígítók, granulálószerke, síkosítóanyagok, kötőanyagok, szét-estést elősegítő anyagok és hasonlóak. Közeganyag lehet például a víz, sóoldat, Ringer-oldat, dextrózoldat, Hank-oldat és más fiziológiailag kiegyensúlyozott, vizes oldatok. Nem-vizes vivőanyagok lehetnek a fixált olajok, a szezámolaj, etil-oleát vagy a trigliceridek. További alkalmas formátumok lehetnek a szuszpenziók, melyek viszkozitást növelő adalékanyagként nátrium-karboxi-metil-cellulózt, szorbitot vagy dextránt tartalmaznak. A közeganyagok tartalmazhatnak olyan kis mennyiségben alkalmazott adalékanyagokat, amelyek például növelik az izotonitást és a kémiai stabilitást.

A pufferekre példa a foszfátpuffer, a hidrogén-karbonát-puffer és a Trisz-puffer, míg tartósító anyag lehet a timerozál, o-krezol, formalin és benzilalkohol. Szokásos formátumok az injektálható folyadékok vagy azok a szilárd anyagok, melyeket megfelelő folyadékban felvéve, injektálható szuszpenziókká vagy oldatokká tehetünk. Ezeknél a szilárd készítményeknél a közeganyag lehet a dextróz, humán szérumalbumin, tartósító anyagok, stb. A felhasználás előtt ezekhez a készítményekhez steril vizet vagy sóoldatot adhatunk.

A dóziszalak lehet tablettá, pasztilla, diszperzió, szuszpenzió, oldat, kapszula, kaplet, ostya, tapasz, gél, szirup, elixír, por, magma, lózung, kenőcs, krém, paszta, flastrom, öblítőfolyadék, korong, kúp, orr- vagy szájpermet, aeroszol és hasonlók.

A könnyű alkalmazhatósága miatt a tablettá és a kapszula a legelőnyösebb orális dóziszalak, mely esetben szilárd hordozót használunk. Ha szükséges, a szokásos vizes vagy nem-vizes technikákkal a tablettá bevonható.

A fent felsorolt szokásos dóziszalakok mellett a szükség szerinti időpontban való alkalmazás elősegítésére a találmány által alkalmazott vegyületek a hatóanyag felszabadulását ellenőrző eszközökkel és készülékekkel is bejuttatható. Ezek a szakterületen jól ismertek, ilyeneket írnak le például a 3 845 770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123, 4 008 719, 5 674 533, 5 059 595, 5 591 767, 5 120 548, 5 073 543, 5 639 476, 5 354 556 és az 5 733 566 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak, melyek referenciaként itt beépítettek.

Ezek a gyógyszerkészítmények arra a célra használható, hogy az egy vagy több hatóanyag lassú vagy szabályozott felszabadulását biztosítsák. Ehhez például hidropopil-metil-cellulóz vagy más polimer matricát, géleket, permeábilis membránokat, ozmotikus rendszereket, többrétegű bevonatokat, mikrorészecskéket, liposzómákat, mikroszférákat vagy ezek kombinációit használhatjuk, ezáltal beállítva a

hatóanyagfelszabadulás kívánt profilját. A találmány szerinti készítmény és módszer számára a szakember könnyen ki tudja választani a szabályozottan felszabadító alkalmas formát. Az orális alkalmazásnál különálló dózisalkakként használható a tabletta, kapszula, gélkapszula, pasztilla és hasonlók, melyeket a hatóanyag szabályozott felszabadítására adaptáltak. A „hatóanyagot szabályozottan felszabadító” kifejezésen itt azt értjük, hogy a készítmény olyan módon elkészített, hogy a hatóanyag(ka)t a terápiának megfelelő idő alatt, elnyújtva bocsátja ki. Például a találmány szerinti szabályozottan felszabadító készítmény a hatóanyag(ka)t 2-8 óra alatt bocsátja ki, nem korlátozva természetesen a megadott példára.

Valamennyi szabályozottan felszabadító gyógyszerészeti terméknek közös célja, hogy a nem szabályozottan felszabadító készítményekhez képest javítsa a terápiát. A találmány szerinti kezelésnél alkalmazott, optimálisan megtervezett szabályozottan felszabadító készítményt az jellemzi, hogy minimális az állapotok kezeléséhez vagy szabályozásához a szükséges terápia alatt alkalmazandó hatóanyag mennyisége. A találmány szerinti szabályozottan felszabadító készítmények előnyeként említhető: (1) a hatóanyag aktivitása a szükséges terápia idejére terjed ki; (2) csökkenthető a hatóanyag csúcskoncentrációja a plazmában; és (3) kedvezőbb a betegek alkalmazkodása a terápiához.

A szabályozottan felszabadító készítmények legtöbbjét úgy tervezik, hogy kezdetben a hatóanyagnak olyan mennyiségét szabadítja fel, mely a kívánt hatás azonnali eléréséhez szükséges, majd a szükség szerinti terápia időtartama alatt a hatóanyagnak azt a további mennyiségét bocsátja ki, ami a terápiás hatásnak ezt a szintjét fenntartja. A szervezetben a hatóanyag állandó szintjének a szükséges terápia alatti fenntartásához a hatóanyagnak a dózisformából olyan sebességgel kell kijutnia, ami pótolja a metabolizált és a szervezetből kijutó hatóanyag-mennyiséget. A hatóanyag

felszabadulás továbbá olyan sebességgel kell történjen, mely elősegíti a terápiához szükséges idő alatt a véráramba való bejutást.

A hatóanyag szabályozott felszabadulása különféle tényezőkkel váltható ki, ide értve a kémhatást, hőmérsékletet, enzimeket, vizet vagy más fiziológiai állapotokat vagy vegyületeket. A felszabadulást szabályozó komponensekhez tartoznak a polimerek, polimer matricák, gélek, permeábilis membránok, liposzómák, mikroszférák és hasonlóak vagy ezek kombinációi, melyek elősegítik a szükség szerinti időben alkalmazott terápiánál a hatóanyag szabályozott felszabadulását.

Továbbá, a jelen találmány szerint alkalmazott vegyületek használhatók gyorsan széteső vagy feloldódó dóziszalakban is, melynek elkészítése a szakember számára könnyen elvégezhető feladat. Ilyen készítményeket használunk például azoknál a pácienseknél, akik a szokásos tablettákat vagy kapszulákat csak nehezen tudnák lenyelni. Ilyen esetben alkalmazhatjuk a gyógyszer nyelv alatti vagy szájüregi bevitelét is.

A példákban leírt vizsgálatok eredményeinek végső értékeléséből adódó megfigyelések lehetővé teszik annak megállapítását, hogy ha a nem gyorsan ható SSRI hatóanyagot úgy formáljuk, mint a gyorsan ható szelektív készítményeket, lényeges javulás várható a nem gyorsan ható SSRI-k jelenlegi készítményeihez képest. A találmány egy további megvalósítási módja tehát, a nem gyorsan ható SSRI-i, mint amilyen a fluoxetin, panoxetin vagy szertralin, gyorsan felszabadító formákban való bejuttatása.

Például a fagyasztva szárított vagy liofilizált dóziszalakról általánosan ismert, hogy a szájban gyorsan oldódik vagy szétesik. Ezek a formák vízdoldékony vagy vízben széteső porózus mátrixot tartalmaznak vivőanyagként, ezt a közeganyagot itatjuk át a hatóanyag egységnyi dóziséval. A dóziszalakok elkészítésekor a hatóanyagot először hozzáadjuk a vivőanyag megfelelő oldószerben, általában vízben készült oldatához,

majd a kapott készítményt fagyasztva szárítjuk, azaz az oldószert erős vákuumban elszublimáltatjuk.

A 4 866 046 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (kibocsátva 1989. szeptember 12-én) például egy aszpirin tablettát ír le, ami orálisan, előnyösen a nyelv alatt vagy a szájüregben gyorsan, 6-60 másodperc alatt feloldódik. Ez a tablettá lehetővé teszi, hogy a nyálból az aszpirin gyorsan felszívódjon a véráramba. A nyelv alatti tabletták elkészítéséhez a keményítőből (10 %-os nedvességtartalom), acetyl-salicilsavból, aromásító és édesítőszerből álló keveréket golyócskákkal préseljük, majd ezeket a golyócskákat megőröljük (14-16 mesh) és tablettákká sajtoljuk. Az aszpirin kíséretében alkalmazhatnak egy aminosavat is az oldódásának elősegítésére és az íz semlegesítésére.

Az 5 082 667 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (kibocsátva 1992. január 21-én) a szájüregben gyorsan oldódó triturát tablettát tárgyal. A dózisformát egy etanolban oldhatatlan, de vízben oldódó szénhidrátból álló, porózus szilárd hálózat alkotja, mely a hatóanyagnak trigliceriddel bevont elkülönülő részecskéit zárja magába. Ezeket a különálló részecskéket úgy állítják elő, hogy a hatóanyagot a megolvasztott trigliceridben szuszpendáljuk. A különálló részecskéket összekeverik a szénhidráttal és egy átmenetileg folyékony kötőanyaggal, egy nedves masszát képezve. A masszát azután tablettává formázzák és kiszárítják. Ez a tablettázási módszer azonban csak azokra a hatóanyagokra korlátozott, melyek a triglicerid olvadási hőmérsékletén még stabilak.

A jelen találmány szerinti eljárásokban alkalmazott gyógyszerkészítményeket a gyógyszerészeti eljárások bármelyikével előállíthatjuk, de valamennyi módszer magába foglalja a hatóanyagnak az egy vagy több szükséges alkotórészből álló vivőanyaggal történő összehozását. A hatóanyagot általában egyenletesen és bensőségesen

összekeverjük egy folyékony vagy egy finoman elporított szilárd vivőanyaggal vagy mindkettővel, majd ha szükséges, a keveréket kívánt alakba formáljuk.

A tabletták például sajtolással vagy öntéssel készíthetők el, adott esetben egy vagy több segédanyag felhasználása mellett. A sajtolott tabletták elkészítésénél a szabadon folyó alakban, például por vagy granulátum alakjában lévő hatóanyagot, adott esetben kötőanyaggal, sikosítóanyaggal, közömbös közeganyaggal, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel összekeverve, alkalmas berendezésben tablettákká sajtoljuk. Az öntött tabletták elkészítésénél az elporított vegyület közömbös folyékony hígítóval nedvesített keverékét megfelelő berendezésben kiöntjük.

A jelen találmány eljárásaiban szereplő készítmények alkalmazása lehet egyidejű vagy egymás utáni, például a gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitor vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját egy vagy több további terápiás hatóanyaggal együtt beadhatjuk kombinációban (egyszeri egységnyi dózisban) vagy egy időben, de egymást követően. Ilyen további hatóanyagok lehetnek az erekciós zavarok vagy az alacsony libido javítására, a szexuális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy befolyásolására szolgáló gyógyszerek. Az egymást követő adagolás történhet bármilyen sorrendben. Ezen módszerek mindegyikénél a komponensek beadása történhet egyidejűleg, egymást követően vagy a két alkalmazási módszer bármilyen kombinációjával.

A „szükség szerinti időben történő” vagy „prn. adagolás” kifejezés itt azt jelenti, hogy a találmány szerinti gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét olyan időintervallumban juttatjuk a szervezetbe, mely ahhoz szükséges, hogy javult terápiás profilt érzünk el, azaz javult terápiás hatást a szexuális rendellenességek megelőzésében, kezelésében vagy befolyásolásában, mialatt elkerüljük a bevezető dózizozást, a krónikus adagolást és/vagy a túl-

adagolást. A „terápiásan hatásos mennyiség” kifejezésen a gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló inhibitornak vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának azt a mennyiségét értjük, mely terápiásan jótékony hatást mutat a szexuális működési zavarok, illetve egy vagy több szexuális működési zavar tüneteinek megelőzésében, kezelésénél vagy befolyásolásában. A „szexuális rendellenesség” kifejezést itt a korai ejakulációra, a késleltetett ejakulációra (férfiaknál), a gátolt orgaszmusra (nőknél), az alacsony nemi vágyra, a nemi averzióra, a fájdalmas közösülésre (dyspareunia) és a hüvelygörcsre (vaginismus) értjük. A nemi működési zavarán itt elsősorban a korai ejakulációt értjük. A „korai ejakuláció” kifejezést itt arra a rendellenességre használjuk, amikor az intravaginációs ejakuláció látenciája 2 percnél rövidebb, és az azt megelőző 6 hónap alatt 50 %-nál több esetben fordult elő. A kifejezést a DSM IV szerint is használjuk: (1) minimális szexuális ingerléssel járó, folyamatos vagy ismétlődő ejakuláció a behatolás előtt, alatt vagy röviddel azután és mielőtt a páciens még akarná, amit az izgalmi állapot alatt számos tényező befolyásol, például az életkor, a nemi partner vagy a szituáció újszerűsége és a szexuális aktivitás aktuális gyakorisága; (2) a zavar kifejezett distresszt vagy partnerek közti nehézséget okoz; (3) a korai ejakuláció nem kizárólag egy szubsztanciára (például opoidoktól való elvonás) vezethető közvetlenül vissza.

A jelen találmány egyik megvalósítási módja a gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvétel inhibitornak vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának a nemi aktivitás előtti prn. adagolása. Az előnyös módszer gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvétel inhibitornak a szexuális aktivitást közvetlenül megelőző és a 12 órával azelőtti időpont közti időtartam alatti prn. dozizását jelenti. Még előnyösebb, ha a dozizálás a szexuális aktivitást megelőző és a 10 órával azelőtti időpont közötti periódus alatt történik. Ennél is előnyösebb, ha a dozizálás ideje a szexuális aktivitást köz-

vetlenül megelőző és a 8 órával azelőtti időpont közötti periódusra esik. Legelőnyösebb ha a prn. dozirozás a szexuális aktivitást közvetlenül megelőző és a 4 órával azelőtti időpont közötti idő alatt történik.

A szakember tisztában van a dozirozási célokra vonatkozó alkalmas időintervallummal, amint az itt tárgyalásra került. Ez az intervallum a beteg által használt más gyógyszerkészítményektől is függhet, például jelentheti a terápiás hatás szükséges időpontja előtti 1-4 órás időtartamot, de csak egyszer egy nap.

A gyorsan ható, a szerotonin újrafelvételét szelektív gátló inhibitornak vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának a dózisa a prn. dozirozásban az a mennyiség, mely alkalmas a rendellenesség vagy állapot befolyásolására. Ez a mennyiség a kezelendő állapot súlyosságától és a bevitel módjától függően változik. A dózis és az alkalmazott dózisok gyakorisága az adott páciens életkorától, testtömegétől és a hatóanyagra adott válaszátlól függően is változik. A szakember könnyen meg tudja állapítani az alkalmas dózistartományt. A szerotonin újrafelvételét szelektíven gátló, gyorsan ható inhibitornak vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának az itt leírt állapotokra vonatkozó összdózisa általában 0,001-350 mg, előnyösen 0,01-200 mg, még előnyösebben 0,01-120 mg, legelőnyösebben 1-80 mg, mely mennyiséget egyszeri vagy osztott adagokban alkalmazzuk. A dózisokat a páciens előnyösen önmagának adagolja a szükség szerint.

További javaslat, hogy az elégtelen vese- vagy májműködésű, a 65 éven felüli pácienseknél kezdetben alacsony dózist alkalmazzunk, majd az egyéni reagálás vagy a vérben megjelenő szint alapján állítsuk be a dózist. A szakember előtt nyilvánvaló, hogy bizonyos esetekben az említett dózistartományokon kívüli dózisok alkalmazására lehet szükség. Megjegyzendő, hogy a klinikai- vagy kezelőorvosnak tudnia kell, ho-

gyan és mikor állítsa be, szakítsa meg vagy fejezze be a terápiát, összhangban az adott beteg reagálásával.

A jelen találmány szerinti prn. dozirozási módszer hatékonyságát többféleképpen vizsgálhatjuk. Például a szakember összehasonlíthatja a dapoxetinnek vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának prn. dózisa nélkül és az azzal kapott eredményeket (a dapoxetin farmakokinetikájával összhangban lévő időkereteken belül). Az összehasonlításra alkalmas reakciók például a szexuális tevékenység kezdetétől az ejakulációig eltelt, órával mért idő; a közösüléssel kapcsolatos medencelökések száma; a behatolás előtti ejakuláció gyakorisága. Az értékelés történhet a betegeknek feltett kérdésre vagy kérdéssorozatra adott válasz alapján.

A dapoxetin vagy gyógyászatilag alkalmazható sója prn. adagolásának hatékonyságát például az alábbiak szerint határozhatjuk meg. Az embereken végzett in vivo vizsgálatokat kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált biztonsági és hatékonysági tanulmányokon keresztül hajtjuk végre 2-15 helyen. Hogy 128 értékelhető beteget biztosítsunk, körülbelül 168 beteget randomizálhatunk négy kezelés egyikére: placebo, 20 vagy 40 mg dapoxetin. A tanulmány tartalmazhat egy szűrő vizitot, egy 4 hetes vagy rövidebb bevezető periódust, mely alatt a páciensek a közösülést legalább négyszer megkísérlik és egy 4 hetes vagy rövidebb kezelési periódust, mely alatt szintén legalább négyszer megkísérlik a közösülést. A pácienseknek legalább 18 éves, egészséges férfiaknak kell lenniük, akiknél korai ejakuláció diagnózisát állapítottuk meg.

A betegeknek olyan utasítást kell adni, hogy a gyógyszeres kezelést (egy dózis: 2 darab placebo, 10 mg-os vagy 20 mg-os dapoxetin tabletta) a tervezett nemi aktivitást 1-3 órával megelőzően hajtsák végre. A gyógyszeres kezelés napjában csak egyszer történjen meg. A betegeket a felvétel idején 1:1:1 arányban soroljuk be a placeboval, illetve a két dózis valamelyikével kezelt csoportjába.

A dapoxetinnek vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának a hatékonysága az ejakulációs látenciák összehasonlításával értékelhető, melyeket a partner stopperórával mér, és egy eseménynaplóban feljegyez.

A dapoxetin vagy gyógyászatilag alkalmazható sója prn. dozirozási módszerének a páciens által észlelt jótékony hatását meghatározhatjuk például az általános elégedettségre vonatkozó kérdés megválaszolása alapján, mely például az alábbiak szerint szólhat.

„Jelölje meg a megállapítások közül az ön által tapasztaltat: a legutóbbi vizit alkalmával kapott új gyógyszerkészítmény a korai ejakulációs panaszomon:

- sokat javított
- javított
- kissé javított
- nem változtatott
- gyengén rontott
- rontott
- erősen rontott”

A dapoxetin vagy gyógyászatilag alkalmazható sója prn. dozirozási módszerének a páciens által észlelt jótékony hatását meghatározhatjuk például az életvitel pszichometrikus minősítésén keresztül, például a korai ejakulációra vonatkozó kikérdezéssel (premature ejaculation questionnaire, PEQ).

A pácienseknek legalább 18 éves, egészséges férfiaknak kell legyenek, akiknél a DSM IV által meghatározott korai ejakulációt diagnosztizáltak. A szűrővizsgálatkor feltárhatjuk a kiválasztási kritériumoknak megfelelő páciensek egészségi előéletét, és szexuálpszichológiai és fizikai vizsgálatokat végezhetünk rajtuk. A dapoxetinnek vagy gyógyászatilag alkalmazható sójának a hatékonysága az ejakulációs látenciák össze-

hasonlításával értékelhető, melyeket a partner stopperórával mér, és egy eseménynaplóban feljegyezz. A biztonság a klinikai laboratóriumi analízisek, az életjelek, a vizsgálati időszak alatt összegyűjtött kedvezőtlen tapasztalatokról való beszámolók alapján értékelhető. A fizikai vizsgálatokat - mellkasröntgen és EKG - az utolsó vizit alkalmával végezhetjük.

Mindegyik páciensnek eleget kell tennie a következő kritériumoknak: a DSM IV által meghatározott korai ejakuláció vagy 2 percnél rövidebb intravaginális ejakulációs látencia úgy a páciens, mint a partner/házastárs megállapítása szerint a vizsgálatot megelőző legalább 6 hónap alatt a közösüléseknek több, mint 50 %-ánál. A korai ejakuláció kritériumai kell legyenek: (1) minimális szexuális ingerléssel járó folytonos vagy ismétlődő ejakuláció a behatolás előtt, alatt vagy röviddel azután. A klinikusnak figyelembe kell vennie az izgalmi állapot alatt ható tényezőket, mint amilyen az életkor, a partner vagy a szituáció újszerűsége és a szexuális aktivitás aktuális gyakorisága; (2) a zavar kifejezett distresszt vagy partnerek közti nehézségeket okoz; (3) a korai ejakuláció nem kizárólag egy szubsztanciára (például opioidoktól való elvonás) vezethető közvetlenül vissza. A vizsgálatokban részvevő személyeknek legalább 18 éves, heteroszexuális, stabil, legalább 6 hónapja tartós szexuális kapcsolatban lévő férfiaknak kell lenniük. A páciensnek és partnerének/házastársának meg kell egyeznie, hogy az 1. és 2. vizit között (mely időtartam nem lehet 4 hétnél hosszabb) meg kell kísérelnie legalább 4, a 2. és 3., a 3. és 4. és a 4. és 5. vizit között (mely időtartamok egyike sem lehet négy hétnél hosszabb) ugyancsak 4-4 vaginális közösülést. A páciensnek és partnerének képesnek kell lennie a vizsgálati protokoll megértésére és teljesítésére, és mindketten megértik és aláírják a közölt beleegyezési dokumentumot. Ha a partner/házastárs szülőképes (azaz nem klimax utáni vagy műtétilag sterilizált) és a páciens nem steril, a páciensnek és/vagy a partnerének/házastársának a születésszabá-

lyozásnak valamelyik elfogadott módját (gumióvszer vagy orális fogamzásgátló) kell alkalmaznia. A páciensnek és partnerének meg kell egyeznie, hogy a vizsgálatok alatt ugyanazt a születésszabályozási módot alkalmazzák. Az alábbi tényezők bármelyike ki kell, hogy zárja a pácienseket a vizsgálatokból: klinikailag nyilvánvaló abnormitás, szív- vagy érrendszeri betegség, magas vérnyomás, máj-, vese-, tüdő-, ideg- vagy endokrin betegségek, szignifikánsan abnormális EKG a szűrővizsgálatnál, alkohol- vagy drogelvonás az előző 6 hónap alatt, napi 2 italnál több átlagos elfogyasztása, súlyos pszichiai rendellenességek (például skizofrénia, depresszió), egyidejű erekciós zavarok, húgycsőgyulladás (urethritis), krónikus prosztatagyulladás, medenceövi műtét vagy a gerincagy traumája/sérülése, hepatitis B felületi antigén (HBsAg), HCV vagy HIV (humán immunhiány-vírus) pozitív teszteredmények, dapoxetinnel vagy más SSRI-kel szembeni túlérzékenység, a megelőző 30 nap alatt kapott bármilyen vizsgálati vegyület, a kutatóval való teljes együttműködés elutasítása vagy az arra való alkalmatlanság, magas vérnyomás elleni gyógyszerek, guanetidin vagy reszerpin, bármilyen egészségi állapot, ami interferál a korai ejakulációval, például gyógyszererezettség alkalmazása az alábbiakban felsorolt kiürülési perióduson belül (1. táblázat).

1. T á b l á z a t

Gyógyszerezés

gyógyszer/kezelés	kiürülési periódus
köhögés/hűlés elleni nem vényköteles készítmények	7 nap
antiepileptikumok (például fenitoin)	30 nap
görcsoldók (például prociklidin)	30 nap
barbiturátok (például fenobarbitál)	30 nap

cimetidin	30 nap
más vizsgálati hatóanyagok	30 nap
receptre írt vagy nem vényköteles diétikus készítmények és kezelések	30 nap
szedatív antihisztaminok	30 nap
Warfarin-típusú vegyületek (például kumadin)	30 nap
lítium	30 nap
szelektív szerotonin újrafelvétel-gátlók	30 nap
(SSRI-k, például ZOLOFT, PAXIL, PROZAC)	30 nap
triciklusos antidepresszánsok (például Coxefen, Nortriptilen, Amitriptilin)	30 nap
monoamin-oxidáz-gátlók (MAOI-k)	30 nap
(Nardil, Pamat, stb.)	
antihipertenzív hatóanyagok: α -blokkolók;	30 nap
klonidin; α -metil-DOPA vagy β -blokkolók	

A pácienseket a besoroláskor 1:1:1 arányban a placebóval, illetve a két dózis valamelyikével kezelt csoportba osztjuk. Sem a páciens, sem a vizsgálatot végző nem ismerheti a vizsgálati anyag milyenségét.

Az életjeleken alapuló értékelésekhez tartozik a vérnyomás, szívritmus, légzés és testhőmérséklet mérése, amit a 2., 3., 4 és 5. vizit alkalmával végzünk el. A vérnyomás és a szívritmus mérést végezhetjük a páciens hanyattfekvő vagy ülő helyzetben. A fent említett mérések mindegyik összeállításánál elvégezhetjük az orális testhőmérséklet mérést. A laboratóriumi analíziseket a szűrővizsgálatkor és a 2., 3., 4. és 5. vizit alkalmával hajthatjuk végre. Az 1. vizitkor eseménynaplót és stopperórát adunk a páciensnek, hogy feljegyezze a gyógyszeres kezelés idejét, a közösklés megkísérle-

sének idejét, a bevezetéstől az ejakulációig eltelt ejakulációs látenciát. A páciens és a partnere minden eseménynél szignálja az eseménynaplót.

A páciensek a 2. vizitkor 6 dózis vizsgálati anyagot (azaz 12 kapszulát) kapnak. A páciensek a tervezett nemi tevékenység előtt 1-3 órával veszik be a vizsgálati készítményt. A vizsgálati készítmény csak napi egyszer vehető be. A páciens a naplójában bejegyzi a dozírozást. A naplóban szereplő információk összehasonlíthatók a 3. vizit alkalmával a megmaradt dózisok számával.

A páciensek az 1. táblázatban megadott kiürülési időn belül nem vehetik be a felsorolt gyógyszereket. A páciensek nem kezdhetnek új gyógyszerelésbe (azaz a gyógyszerelés nem kezdődhet a vizsgálat kezdete előtti 30 napon belül vagy a vizsgálati időszak bármely időpontján) vagy bármely gyógyszerelés nem állíthatók le a vizsgálati időszak alatt. Valamennyi gyógyszer (nem vényköteles, receptre írt és tea) alkalmazása felkerül az eseteírési űrlapok mellékelt gyógyszerelési oldalaira.

A placebo kezeléssel kapott, abszolút értékek összehasonlíthatók az egyes dapoxetin dózisokkal történő kezelésnél nyert értékekkel.

A páciensről elvárható, hogy a bevezetési periódus alatti maximum négyhetes periódus alatt legalább 4 alkalommal kísérelje meg a közösülést. A közösülés 4 kísérlete után a páciensnek vissza kell térnie a 2. vizitre. Az eseménynaplókat összegyűjtjük, a páciens/partner általános elégedettségét feljegyezzük, az életminőségre vonatkozó kérdőívet feldolgozzuk. A páciens a placebo vagy dapoxetin (20 vagy 40 mg prn.) 18 dozírozási rendjének egyikébe véletlenszerűen besoroljuk. A maximum 4 hetes periódus alatti 4-6 közösülési kísérlet után a páciensnek vissza kell térnie a 3. vizitre. Az eseménynaplókat összegyűjtjük, a páciens/partner általános elégedettségét feljegyezzük, az életminőségre vonatkozó kérdőívet feldolgozzuk. Ezután kiosztjuk a placebo vagy dapoxetin következő dózisát. A maximum négyhetes periódus alatti 4-6

közösülés utáni kísérlet után a páciensnek vissza kell térnie a 4. vizitre. Ezt ismételjük, amíg a páciens már megkapta a placebo- és a két dapoxetindózt.

Az „ejakulációs látencia” és az „ejakuláció előtt lökések száma” mértékéül az eseménynaplóba a kezelési periódusra feljegyzett 4-6 esemény átlagát adjuk meg. A páciens, akinél az ejakuláció a bevezetés előtt történik, úgy az „ejakulációs látenciára”, mint az „ejakuláció előtti lökések számára” nulla értéket kap. A „páciens és partnere elégedettségi pontszámának (globális impresszió)” és a „páciens és partnere nemi életminőségre vonatkozó kikérdezésének” az egyes kezelési periódusokra vonatkozó értékelését az egyes kezelési periódusokat közvetlenül követő vizitek alkalmával az összegyűjtött pontozások alapján végezzük el.

Olyan kapszulákat vagy tablettákat készítünk, melyek placebót, 10 mg vagy 20 mg dapoxetint tartalmaznak. A páciensnek a tervezett szexuális tevékenységet 1-3 órával megelőzően két kapszulát vagy tablettát kell bevennie. A 2., 3., 4., 5., 6. és 7. táblázatban a jelen találmány szerinti, különböző alkalmas orális készítményeket sorolunk fel.

2. T á b l á z a t

Orális készítmények

alkotórész	5 mg-os kapszula	10 mg-os kapszula	20 mg-os kapszula
dapoxetin	5,0	10,0	20,0
mikrokristályos cellulóz	90,0	90,00	90,0
előkocsonyásított keményítő	100,3	97,8	82,8
kroszkarmellóz	7,0	7,0	7,0
magnézium-sztearát	0,2	0,2	0,2

A hatóanyagot (például dapoxetint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját) megszítáljuk és összekeverjük a felsorolt adalékanyagokkal. Megfelelő berendezéssel és jól ismert módszerekkel a keveréket két darabból álló kemény zselatintablettába töltjük (lásd: Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. vagy 18. kiadás; mindegyik itt teljes egészében referenciaként beépítve). Más dózisok is összeállíthatók a töltelék tömegének megváltoztatásával és - ha szükséges - a kapszula méretének módosításával.

3. T á b l á z a t

Egységnyi dózisú sajtolt tabletták

alkotórész	2,5 mg-os tablettá	5,0 mg-os tablettá	20 mg-os tablettá
dapoxetin	2,5	5,0	20,0
mikrokristályos cellulóz	90,0	90,0	90,0
előkocsonyásított keményítő	100,3	97,8	82,8
kroszkarmellóz	7,0	7,0	7,0
magnézium-sztearát	0,2	0,2	0,2

A hatóanyagot (például dapoxetint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját) megfelelő szitán átszítáljuk, és a kötőanyagokkal homogén keverékké elkeverjük. A száraz keveréket átszűrjük és összekeverjük a magnézium-sztearáttal. A kapott port kívánt alakú és méretű tablettákká sajtoljuk. Eltérő hatóanyagtartalmú tabletták is előállíthatók a hatóanyag és kötőanyag arányának vagy a tablettá tömegének megváltoztatásával.

4. T á b l á z a t

Tabletták

alkotórész	mg/tabletta		
	A	B	C
hatóanyag: dapoxetin	5,0	10,0	25,0
laktóz, BP	62,0	107,0	137,0
keményítő, BP	20,0	20,0	25,0
mikrokristályos cellulóz	10,0	10,0	10,0
hidrogénezett növényi olaj	1,5	1,5	1,5
poli(vinil-pirrolidon)	1,5	1,5	1,5
tabletta tömege	100,0 mg	150,0 mg	200,0 mg

A hatóanyagot (például dapoxetint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját) megfelelő szitán átszitáljuk és a laktózzal homogén keverékké keverjük. Megfelelő mennyiségű vizet adva a keverékhez, granuláljuk, majd száradás után a granulátumot megszitáljuk és a többi alkotórésszel összekeverjük. A kapott granulátumot megfelelő méretű tablettákká sajtoljuk. Eltérő hatóanyag tartalmú tabletták is előállíthatók a hatóanyag és a kötőanyag(ok) arányának vagy a tableta tömegének a megváltoztatásával.

5. T á b l á z a t

Tabletták

alkotórész	mg/tabletta		
	A	B	C
hatóanyag: dapoxetin	5,0	10,0	25,0
laktóz, BP	48,5	93,5	83,5
keményítő, BP	30,0	30,0	60,0

előkocsonyásított kukoricakeményítő PB	15,0	15,0	15,0
magnézium-sztearát, BP	1,5	1,5	1,5
tabletta tömege	100,0 mg	150,0 mg	540,0 mg

A hatóanyagot (például dapoxetint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját) megfelelő szitán átszitáljuk és homogén keverékké keverjük a laktózzal, keményítővel és az előkocsonyásított kukoricakeményítővel. Megfelelő térfogatú víz hozzáadása után a port granuláljuk. Száradás után a granulátumot szitáljuk, majd megfelelő méretű tablettákká sajtoljuk. A megadottaktól eltérő hatóanyag tartalmú tabletták is előállíthatók a hatóanyag és a kötőanyag(ok) arányának vagy a tabletta tömegének a megváltoztatásával.

6. T á b l á z a t

Tabletták

alkotórész	mg/tabletta		
	A	B	C
hatóanyag: (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánamin	5,0	10,0	25,0
laktóz, BP	48,5	43,5	78,5
keményítő, BP	30,0	30,0	30,0
előkocsonyásított kukoricakeményítő, BP	15,0	15,0	15,0
magnézium-sztearát, BP	1,5	1,5	1,5
tabletta tömege	100,0	100,0	100,0

A hatóanyagot, azaz az (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftalinil-oxi)-propánamint alkalmas szitán átszitáljuk és a laktózzal, keményítővel és előkocsonyá-

sított kukoricakeményítővel homogén keverékké keverjük. Megfelelő térfogatú vizet adunk a keverékhez és a port granuláljuk. Szárítás után a granulátumot megszitáljuk és kívánt méretű tablettákká sajtoljuk. A megadottaktól eltérő hatóanyag tartalmú tablettákat is készíthetünk a hatóanyag és a kötőanyag(ok) arányának vagy a tabletták tömegének a megváltoztatásával.

7. T á b l á z a t

Placebót, 10 mg, 20 mg és 30 mg dapoxetint tartalmazó kapszulák

k a p s z u l a				
alkotórész	placebo	10 mg-os	20 mg-os	30 mg-os
dapoxetin-HCl (mg)	-	11,351	22,702	34,053
keményítő, előkocsonyásított NF (Starch 1500) mg	223,31	211,959	200,608	189,257
dimetikon, NF (mg) Dow Corning 360 Medical Fluid, 350 cs	1,69	1,69	1,69	1,69
a kapszulatöltet tömege	225	225	225	225

A megadott dapoxetin-HCl mennyiségek a kívánt mennyiségű dapoxetin szabad bázis mennyiségeinek (10, 20 és 30 mg) felel meg.

A dapoxetin-HCl-t a 7. táblázatban megadott vivőanyagokkal jól ismert módszerek alkalmazásával összekeverjük, és megfelelő készülékkel és jól ismert eljárással a keveréket megfelelő méretű kemény zselatinkapszulákba töltjük.

A vizsgálatot végző minden vizitkor (kezdvé a 2. vizittel és befejezve a 4. vizittel) 12 kapszulát ad a páciensnek. A 12 kapszula elegendő a megcélzott 4 megpróbált (8 tabletták) és 2 tervezett, de nem megvalósult közösüléshez (4 „extra” kapszula). A páciens egy nap csak egy dózist (2 kapszulát) használhat fel. A készítmény bevételét az

eseménynaplóba fel kell jegyezni. A vizsgálatot végzőnek nyilván kell tartania a vizsgálatok alatti tesztanyagok elosztását, és a készítmények mennyiségét össze kell vetnie a páciens vizitek alkalmával bemutatott eseménynaplójában leírtakkal. A fel nem használt készítményeknek a vizsgálat befejeztekor vissza kell jusszon a szponzorhoz.

Az első kezelési periódus után a páciens áttérhet a vizsgálati anyag egy másik dózisára (placebo, illetve 20 vagy 40 mg dapoxetin). A második kezelési periódus után a páciens átjut a vizsgálati anyag befejező dózisához (placebo, illetve 20 vagy 40 mg dapoxetin).

A dapoxetin hatásos dozirozása az emlősöknél alkalmazott bevitel bármelyik alkalmas módján történhet, például szájon át, végbélen át, parenterálisan, epikután, transzdermálisan, szubkután, intramuszkulárisan, orron át, nyelv alatt, szájüregben, intradurálisan, szemén keresztül, tüdön keresztül, orron keresztüli inhalációval és hasonló módon.

A „vizsgálati anyag”, „vizsgálati dózis”, „vizsgálati készítmény” kifejezéseken a placebót, illetve a 20 mg és 40 mg dapoxetin dózist értjük.

A két prn. alkalmazott dapoxetin dózis (20 mg és 40 mg) korai ejakuláció (a továbbiakban „PE”) kezelésben megnyilvánuló hatásának randomizált, két vakos, háromutas elemzésénél nyert közbenső eredményeit a 8a és 8b táblázatokban foglaljuk össze. Mindegyik páciens a 3 négyhetesnél nem hosszabb periódus alatt a három vizsgálati dózis mindegyikét megkapja véletlenszerű elosztásban, az egyes periódusok alatti 4-6 alkalommal történő alkalmazásához. Az adatok közbenső analízise az első kezelési periódus befejeztét követően történhet.

A vizsgálatokban 155 férfi vett részt, a 19-60 életkori tartományba tartozó férfiaknál a DSM IV által meghatározott korai ejakuláció volt megállapítható. Valamennyi páciens legalább 6 hónapon át stabil monogám nemi kapcsolatban volt a partnerével,

és a közösülések több, mint a felénél 2 percnél rövidebb intravaginális korai ejakulációt írnak le. A vizsgálatból kizáró tényező volt a szignifikáns kardiovaszkuláris betegség, a pszichiátriai rendellenesség, a kontrollálatlan magas vérnyomás, az erekciós zavar és a drogelvonás.

A pácienseket megkértük, hogy a bevezető periódus alatt (maximum 4 hét) legalább 4 alkalommal írják fel az ejakulációs látencia hosszát. Az ejakulációs látenciát (EL) úgy definiáljuk, mint a vaginába való bevezetéstől az ejakulációig eltelt idő, amit a partner mér stopperórával. A bevezető periódus befejeztével a pácienseket véletlenszerűen osztottuk be a 20 mg-os, 40 mg-os dapoxetinnel vagy placebóval kezelt csoportjába. A vizsgálati készítményeket a páciensek a tervezett közösülés előtt 1-3 órával vették be. A páciensek bevették az arra az időre szánt készítményt, és az eseménynaplójukba feljegyezték a közösülés idejét. A pácienseket arra utasítottuk, hogy a négyhetes periódus alatt legalább négyszer kíséreljék meg a közösülést, és annyi készítménnyel láttuk el őket, hogy az összesen 6 alkalomra legyen elegendő. Az egyes kísérletek eredménye (a bevezetés sikere és az ejakulációs látencia) a páciens és a partnere által szignált eseménynaplóba került bejegyzésre. 4-6 közösülés után a páciensek visszatértek a vizsgálati klinikára egy ellenőrző vizitre. A 4., 5. és 6. vizit alkalmával válaszoltak az általános elégedettségre vonatkozó kérdésekre (Global Satisfaction Questions) és kitöltötték a korai ejakulációra vonatkozó kérdőívet (PEQ).

155 páciens lett véletlenszerűen szétosztva, ebből 145 fejezte be a kezelési periódust. 54 páciens placebót, 56 páciens 20 mg dapoxetin dózist, 45 páciens 40 mg dapoxetin dózist kapott. Noha a pácienseket véletlenszerűen jelöltük ki a 6 blokkból álló kezelési sorozatokra, a csoportokba résztvevők számának kiegyensúlyozatlansága azzal magyarázható, hogy a 40 mg-os dózist kapók később lettek kihelyezve a blokkokba.

A kezelésre szánt csoport 143 páciensből állt, melyek mindegyike rendelkezett az alapvonalra és a kezelés nyomonkövetésére szolgáló adatokkal. Az ejakulációs látencia analízisét 138 betegen végeztük el, akiknek volt az alapvonalra látencia adatuk és legalább egy gyógyszerelés utáni esetük. Azoknak a pácienseknek a százalékos aránya, akik az ejakulációs látencia kielemezésére kellő adattal rendelkeztek, a 40 mg dózissal kezelt csoportjában alacsonyabb volt, mint a másik két csoportnál. Ez a különbség magyarázható a 40 mg-os csoport kisebb méretével, ezért az egyes páciensek a csoport egészének, semmint az alkalmazott dózis funkciójának reprezentánsai.

Mindhárom csoport tekintetében a vizsgálati készítmény bevitelét követő megkísérelt közösülések átlaga 4,4. Az ejakulációs látencia átlaga az alapvonalon (a négyhetes bevezető periódus összes feljegyzett ejakulációs látenciájának átlaga) a placebo csoportnál 18 másodperccel hosszabb volt, mint a dapoxetines csoportok bármelyikénél. Az volt kiértékelhető EL páciens, akinek volt alapvonali és kezelési látencia értéke. Megjegyzendő, hogy a placebót, 20 mg, illetve 40 mg dapoxetint kapott értékelhető páciensek 22,5 %-ánál, 16 %-ánál, illetve 13,5 %-ánál az EL átlagos alapvonal értéke 2 perc felett volt, néhány esetben 7 perces értéket is feljegyezve.

A 8a és 8b táblázatokban összefoglaljuk az ejakulációs látenciának az alapvonalra, illetve a kezelésre kapott, percekben kifejezett értékeit.

8a T á b l á z a t

Alapvonal - a bevezető periódus 4-6 közösülési kísérlete alapján

	placebo	20 mg dapoxetin	40 mg dapoxetin	a 20 és 40 mgos dapoxetines kezelés összadata
páciensek száma	51	50	37	87
EL átlag \pm szórás (perc)	1,6 \pm 1,09	1,3 \pm 0,91	1,3 \pm 1,24	1,3 \pm 1,06
EL értékek tartománya (perc)	0,2-5,6	0,1-4,2	0,0-7,0	0,0-7,0

8b T á b l á z a t

Kezelés kiértékelése - a kezelési periódus 4-6

közösülési kísérlete alapján

	placebo	20 mg dapoxetin	40 mg dapoxetin	a 20, illetve 40 mg-os dapoxetines kezelés összadata
páciensek száma	51	50	35	87
EL átlag \pm szórás (perc)	2,0 \pm 1,48	2,3 \pm 2,26	2,3 \pm 2,19	2,3 \pm 2,2
legkisebb négyzet átlaga (perc)	1,74	2,41	2,52	-
EL értékek tartománya (perc)	0,2-7,6	0,1-11,4	0,0-9,8	0,0-11,4
placebohoz viszonyított P érték	-	0,0340	0,0228	0,0103

A legkisebb négyzet (LS) az alapvonalai és mintaméreti különbségekhez igazított átlagérték.

Amint a 8a táblázatból kitűnik, a dapoxetin bevitelét követő közöszülésnél az ejakulációs látencia átlagértéke úgy a 20 mg-os, mint a 40 mg-os dapoxetines kezelésnél 1 perccel megnőtt, míg ez az érték a placebo esetében csak 24 másodperccel nőtt. Ha az adatokat a kezelések közötti mintaméreti és alapvonalai különbségekhez igazítjuk, az LS átlaga a placebo esetén 1,74, a 20 mg-os dapoxetin dózis esetében 2,41 és a 40 mg-os dapoxetin dózis esetén 2,52. A legalább 1 perces EL értéknövekedést elérő páciensek száma a 20 mg-os (22 %) és a 40 mg-os (24 %) kezeléseknél nagyobb, mint a placebóval kezeltéknél (14 %).

A szakember előtt nyilvánvaló, hogy az itt leírtaknak és bemutatottaknak különféle változatai lehetnek. Mindezek a módosítások beletartoznak a találmány oltalmi körébe. A fentiek tartalmazzák az összes információt, melyről úgy hisszük, hogy a szakember számára lehetővé teszi az igénypontok gyakorlati megvalósítását. Az idézett szabadalmak vagy közlemények további információkkal szolgálhatnak; az említett irodalom mindegyike teljes terjedelmében referenciaként itt beépített.

A prn. adagolt 20 mg-os és 40 mg-os dapoxetin dózisoknak a korai ejakulációra gyakorolt hatását randomizált, két-vakos, háromutas módszerrel értékeltük. A végső analízis eredményeit az alábbi táblázatokban foglaltuk össze. A végső analízist mindhárom kezelési periódus befejeztét követően nyert adatok alapján hajtottuk végre.

9. T á b l á z a t

Ejakulációs látencia (perc) valamennyi páciensre vonatkoztatva

	placebo (LS átlag)	20 mg dapoxetin (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	2,26	2,78	3,19
ejakulációs látenciára vonatkozó, placebohoz viszonyított p érték	-	0,0470	0,0004
a látencia változása (perc)	0,92	1,43	1,86
a látencia változására vonatkozó, placebohoz viszonyított p érték	-	0,0524	0,0004

10a T á b l á z a t

Ejakulációs látencia (perc) az egy percnél kisebb

alapvonalértékű páciensek esetében

	placebo (LS átlag)	20 mg dapoxetin (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	1,1	1,2	1,7
ejakulációs látenciára vonatkozó, placebohoz viszonyított p érték	-		0,0009
a látencia változása (perc)	0,5	0,6	1,3
a látencia változására vonatkozó, placebohoz viszonyított p érték	-		0,0008

10b T á b l á z a t

Az általános elégedettség az egy percnél kisebb alapvonalértékű

páciensek esetében

	placebo	20 mg dapoxetin	40 mg dapoxetin	p érték
jobb/sokkal jobb	4 %	13 %	24 %	< 0,001
≥ gyengén jobb	16 %	38 %	46 %	< 0,001

11a T á b l á z a t

Ejakulációs látencia a két percnél kisebb alapvonalértékű

páciensek esetében

	placebo (LS átlag)	20 mg dapoxetin (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	1,7	2,4	2,5
ejakulációs látenciára vonatkozó, placebohoz viszonyított p érték	-	-	0,003
a látencia változása (perc)	0,8	1,4	1,5
a látencia változására vonatkozó, placebohoz viszonyított p érték	-	-	0,003

11b T á b l á z a t

Az általános elégedettség a két percnél kisebb alapvonalértékű

páciensek esetében

	placebo	20 mg dapoxetin	40 mg dapoxetin	p érték
jobb/sokkal jobb	7 %	23 %	29 %	< 0,001
≥ gyengén jobb	28 %	50 %	50 %	< 0,001

A 12. táblázat azt bizonyítja, hogy a dapoxetin első dózisának beadásával hatásosan és nem várt módon kezelhető a korai ejakuláció. Ezek szerint a korai ejakuláció hatásos prn. dozirozással kezelhető és nincs szükség bevezető periódusra.

12. T á b l á z a t

Ejakulációs látencia egyetlen dózis bevétele után

	placebo (LS átlag)	20 mg dapoxetin (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	1,54 ± 0,24	2,37 ± 0,24	1,98 ± 0,27
az ejakulációs látenciára vonatkozó, placebóhoz viszonyított p érték		0,015	0,219

13a T á b l á z a t

Ejakulációs látencia a „súlyos” páciensek esetében

	alapvonal	placebo (LS átlag)	20 mg dapoxetin (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	1,23	2,10	2,60	3,09
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	-	<0,0028
látenciaváltozás (perc)	-	0,92	1,42	1,93
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	-	< 0,0026

13b T á b l á z a t

Az általános elégettség a „súlyos” páciensek esetében

	placebo	20 mg dapoxetin	40 mg dapoxetin	p érték
jobb/sokkal jobb	7,3 %	17,2 %	25,5 %	< 0,0001
≥ gyengén jobb	31,0 %	48,5 %	54,1 %	< 0,0001

14a T á b l á z a t

Ejakulációs látencia a „mérsékelt” páciensek esetében

	alapvonal	placebo (LS átlag)	20 mg dapoxetin (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	1,68	2,10	2,64	2,93
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	-	<0,0405
látenciaváltozás (perc)	-	0,45	0,94	1,27
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	-	< 0,0516

14b T á b l á z a t

Az általános elégedettség a „mérsékelt” páciensek esetében

	placebo	20 mg dapoxetin	40 mg dapoxetin	p érték
jobb/sokkal jobb	13,4 %	34,4 %	50,0%	< 0,0076
≥ gyengén jobb	30,1 %	51,6 %	66,7 %	< 0,0076

15a T á b l á z a t

Ejakulációs látencia ≥ 2 per alapvonalértékű páciensek esetében

	alapvonal	placebo (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	3,19	5,24	6,59
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	0,18
látenciaváltozás (perc)	-	2,12	3,43
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	0,19

15b T á b l á z a t

Az általános elégettség a ≥ 2 perc alapvonalértékű páciensek esetében

	placebo	40 mg dapoxetin	p érték
jobb/sokkal jobb	13 %	39,1 %	0,09
≥ gyengén jobb	43,4%	65,2 %	0,09

16a T á b l á z a t

Ejakulációs látencia az ≥ 1 perc alapvonalértékű páciensek esetében

	alapvonal	placebo (LS átlag)	40 mg dapoxetin (LS átlag)
ejakulációs látencia (perc)	1,90	3,16	4,24
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	0,01
látenciaváltozás (perc)	-	1,32	2,40
p érték (40 mg a placebohoz viszonyítva)	-	-	0,01

16b T á b l á z a t

Az általános elégettség az ≥ 1 perc alapvonalértékű páciensek esetében

	placebo	40 mg dapoxetin	p érték
jobb/sokkal jobb	11,7 %	36,4 %	< 0,001
\geq gyengén jobb	40,6 %	65,0 %	< 0,001

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátló vegyületnek vagy gyógyszer-
ászati szempontból alkalmazható sójának felhasználása emlősök nemi működési za-
varainak kezelésére vagy befolyásolására szolgáló gyógyszer előállítására, mely
gyógyszer a szükség szerinti időpontban alkalmazható.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyorsan ható szelektív
szerotonin-újrafelvételt gátló anyag rövid működésű.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyorsan ható szelektív
szerotonin-újrafelvételt gátló anyag a dapoxetin vagy gyógyszer-
ászati szempontból alkalmazható sója.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol az emlős egy férfi.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a nemi működési
zavar a korai ejakuláció, a késlekedő ejakuláció, az alacsony szexuális igény, a nem
averizó vagy a gátolt orgazmus.

6. Az 5. igénypont szerinti felhasználás, ahol a nemi működési zavar a korai
ejakuláció.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert a
nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és azt megelőző 12. óra közötti
időtartam alatt alkalmazzuk.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert a
nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és azt megelőző 8. óra közötti idő-
tartam alatt alkalmazzuk.

9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert a nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és azt megelőző 4. óra közötti időtartam alatt alkalmazzuk.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert a nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és azt megelőző 3. óra közötti időtartam alatt alkalmazzuk.

11. Az 1-6 igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert közvetlenül a nemi tevékenységet megelőzően alkalmazzuk.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a dózisforma alkalmazásonként 0,001-350 mg gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlóval szolgál.

13. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a dózisforma alkalmazásonként 0,01-200 mg gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlóval szolgál.

14. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a dózisforma alkalmazásonként 0,1-120 mg gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlóval szolgál.

15. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a dóziszalak orális bevitelre alkalmas.

16. A 15. igénypont szerinti felhasználás, ahol a dóziszalak szilárd orális készítmény.

17. A 14. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyógyszer a hatóanyagot gyorsan felszabadító alakban van.

18. A dapoxitennek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának felhasználása férfiak korai ejakulációjának kezelésére vagy befolyásolására szolgáló, a

szükség szerinti időben alkalmazható gyógyszer elkészítéséhez, ahol a dózisalak alkalmazásonként 0,01-200 mg dapoxetinnel vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójával szolgál, és az alkalmazása a nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és az azt megelőző 8. óra közötti időtartam alatt történik.

19. A 18. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert a nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és az azt megelőző 4. óra közötti időtartam alatt alkalmazzuk.

20. A 18. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert a nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és az azt megelőző 3 óra közötti időtartam alatt alkalmazzuk.

21. A 18. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyógyszert közvetlenül a nemi tevékenységet megelőzően alkalmazzuk.

22. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, ahol a gyógyszer egy második, eltérő nemi működési zavar kezelésére vagy befolyásolására szolgáló további hatóanyag gyógyászatilag hatásos mennyiségét is tartalmazza.

23. Ipari termék, mely csomagolóanyagokból és a csomagolóanyagban lévő gyógyászati hatóanyagból áll, ahol a nevezett gyógyászati hatóanyag a férfiak korai ejakulációjának kezelésében hatásosan alkalmazható, és a nevezett csomagolóanyag egy címkét hordoz, mely feltünteti, hogy a gyógyászati hatóanyag a férfiak korai ejakulációjának kezelésére szolgál a nemi tevékenységet megelőző, szükség szerinti időben alkalmazhatóan, és a gyógyászati hatóanyag egy gyorsan ható szelektív szerotonin-újrafelvételt gátló vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója.

24. Ipari termék, mely csomagolóanyagokból és a csomagolóanyagban lévő gyógyászati hatóanyagból áll, ahol a nevezett gyógyászati hatóanyag a férfiak korai

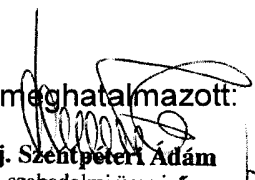
ejakulációjának kezelésében hatásosan alkalmazható, és a nevezett csomagolóanyag egy címkét hordoz, mely feltünteti, hogy a gyógyászati hatóanyag a férfiak korai ejakulációjának kezelésére szolgál a nemi tevékenységet megelőző, szükség szerinti időben alkalmazhatóan, és a gyógyászati hatóanyag a dapoxetin vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója.

25. A 24. igénypont szerinti ipari termék, ahol a címke jelzi, hogy a dapoxetin a nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és az azt megelőző 4. óra közötti időtartam alatt alkalmazandó.

26. A 24. igénypont szerinti ipari termék, ahol a címke jelzi, hogy a dapoxetin a nemi tevékenységet közvetlenül megelőző időpont és az azt megelőző 3. óra közötti időtartam alatt alkalmazandó.

27. A 24. igénypont szerinti ipari termék, ahol a címke jelzi, hogy a dapoxetin közvetlenül a nemi tevékenységet megelőzően alkalmazandó.

A meghatalmazott:


ifj. Szentpéteri Adám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

Feladat teljesítés

Buzás